

Ultraminiaturized surface structure with controllable adhesion**Patent number:** DE4400955**Publication date:** 1995-06-29**Inventor:** VOIGT ANDREAS (DE); MUELLER TORSTEN (DE);
HAGEDORN ROLF (DE); FUHR GUENTER (DE);
WAGNER BERND (DE); LISEC THOMAS (DE)**Applicant:** FRAUNHOFER GES FORSCHUNG (DE)**Classification:****- international:** *B01J19/00; B03C5/00; B03C5/02; C12M3/04;
G01N33/483; G01N33/487; B01J19/00; B03C5/00;
C12M3/04; G01N33/483; G01N33/487; (IPC1-7):
G05D21/02; B01D57/00; G01N27/30; H01L21/768*
- european: B01J19/00R; B03C5/00B; B03C5/02B6; C12M3/04;
G01N33/483; G01N33/487B**Application number:** DE19944400955 19940114**Priority number(s):** DE19944400955 19940114; DE19934344351 19931223**Also published as:**

WO9517258 (A1)

EP0735923 (A1)

US6113768 (A1)

EP0735923 (B1)

Report a data error here

Abstract not available for DE4400955

Abstract of corresponding document: **US6113768**

PCT No. PCT/DE94/01530 Sec. 371 Date Sep. 9, 1996 Sec. 102(e) Date Sep. 9, 1996 PCT Filed Dec. 23, 1994 PCT Pub. No. WO95/17258 PCT Pub. Date Jun. 29, 1995 An ultra-miniaturized surface structure with controllable adhesion having extremely miniaturized (in the sub atomic range) planar electrode strips applied to the surface to which high frequency pulse trains may be applied to generate progressive or stationary standing waves. The electrodes in themselves are combined with dielectric insulating materials with controlled bio-compatibility. The type of electric drive, together with the properties of the surface layers that cover the electrodes, determines the adhesion properties of the surface to a large extent regardless of the used base material. Particle movement is gently influenced, so that for the first time it becomes possible to influence particles in highly physiological nutritive solutions.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 44 00 955 A 1

⑤ Int. Cl.⁸:
G 05 D 21/02
B 01 D 57/00
H 01 L 21/768
G 01 N 27/30

⑲ Aktenzeichen: P 44 00 955.0
⑳ Anmeldetag: 14. 1. 94
㉔ Offenlegungstag: 29. 6. 95

DE 44 00 955 A 1

③① Innere Priorität: ③② ③③ ③①
23.12.93 DE 43 44 351.6

⑦① Anmelder:
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der
angewandten Forschung e.V., 80636 München, DE

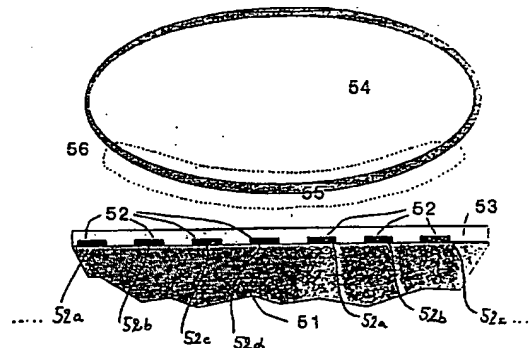
⑦④ Vertreter:
Leonhard, R., Dipl.-Ing.; Olgemöller, L., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat.; Fricke, J., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anwälte, 80331 München

⑦② Erfinder:
Voigt, Andreas, 13051 Berlin, DE; Müller, Torsten,
12439 Berlin, DE; Hagedorn, Rolf, 13057 Berlin, DE;
Fuhr, Günter, 13127 Berlin, DE; Wagner, Bernd, 14199
Berlin, DE; Lisec, Thomas, 10319 Berlin, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Adhäsionssteuerbare ultraminaturisierte Oberflächenstruktur

⑤⑦ Zur Vermeidung oder selektiven Erhöhung von Teilchenadsorptionen bzw. -adhäsionen auf flexiblen oder starren Materialien werden extrem miniaturisierte (im Submikrometerbereich) planare Elektrodenstreifen (22; 42, 44; 52) auf eine Oberfläche (21; 41; 51) aufgebracht, die mit hochfrequenten Impulsfolgen so beaufschlagbar sind, daß wandernde oder stehende elektrische Oberflächenwellen entstehen, wobei die Elektroden selbst mittels dielektrischer, oder in ihrer Biokompatibilität geprüfter Isolier-Materialien (23; 43, 45; 53) kombiniert werden und damit partiell oder vollständig bedeckt sind. Die Art der elektrischen Ansteuerung bestimmt in Kombination mit den Eigenschaften der die Elektroden bedeckenden Oberflächenschichten die Adhäsionseigenschaften der Oberfläche weitgehend unabhängig vom verwendeten Basismaterial. Die Teilchen werden schonend in ihrer Bewegung beeinflusst. Erstmals wird es möglich, Teilchen in hochphysiologischen Nährlösungen zu beeinflussen.



DE 44 00 955 A 1

Die Erfindung betrifft eine leitfähige Oberflächenstruktur, um suspendierte mikroskopische Partikel und Zellen zu beeinflussen. Sie betrifft auch die Verwendung dieser Struktur zur Steuerung der Adhäsionseigenschaften der Partikel und Zellen.

In der Medizintechnik, der Biokompatibilitätsforschung, insbesondere bei der Herstellung transplantierbarer Materialien, aber auch in der biologisch-pharmakologischen Forschung wird seit langem nach Oberflächen gesucht, die einerseits abstoßend auf in physiologischen und technischen Lösungen befindliche Partikeln und Zellen wirken, andererseits in bestimmten Fällen die Adhäsion fördern (BOGRAND, p. (ed.), *Physiol Basis of Cell-Cell-Adhesion*, ORC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1988. CURTIS, A.S.G., PITTS, J.D. (eds.), *Cell Adhesion and Motility*, Cambridge University Press, Cambridge, 1980. GRINELL, F., *Int. Rev. Cytol.* 53: 65—144, 1978. LEE, L.H., *Recent Advances in Adhesion*, Gordon & Breach, London, 1973. OTTEWILL, R.H., ROCHESTER, C.H., SMITH, A.L. (eds.), *Adsorption from Solution*, Academic Press, London. PERELSON, A.S., DELLISI, Ch., WIEGEL, F.W., *Cell Surface Dynamics, Concepts and Models*, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 1984). In der Regel wird diese "Oberflächenmodifizierung" über Hydrophilisierung oder Hydrophobisierung, über die Ankopplung geladener molekularer Gruppen oder durch lokale Ankopplung hochspezifischer Bindungsstellen (z. B. Antikörper) erreicht. Nachteilig an diesen Oberflächenmodifizierungen ist die geringe Reichweite in die Partikelsuspension (in der Regel wenige Å), die sehr unterschiedliche Langzeitstabilität, sowie die nicht vorhandene Steuerbarkeit der Effekte.

Daß elektrische Felder über Elektroden in eine Partikel- oder Zellsuspension ausgekoppelt werden können und über Polarisation der Teilchen Moleküle und Zellen zu den Elektroden hin- oder wegdrücken können, wurde ausführlich von POHL 1978 (POHL, H.P., *Dielectrophoresis*, Cambridge Press, Cambridge 1978) untersucht und in Patenten, wie US 43 90 403, fixiert.

Diese als Dielektrophorese bezeichneten Kräfte können sowohl anziehend (positive Dielektrophorese) als auch abstoßend (negative Dielektrophorese) wirken. Das Phänomen wird sowohl zur Sammlung von Schmutzpartikeln in makroskopischen Filtern als auch zur Sammlung und Separation von Zellen und Mikropartikeln in Mikrostrukturen genutzt, allerdings bisher aus folgenden Gründen nur begrenzt nutzbar:

(i) Elektroden wurden im makroskopischen Bereich verwendet und, bis zu einigen Mikrometern miniaturisiert, auch auf planaren Oberflächen erzeugt. Die in die Flüssigkeit entkoppelten elektrischen Hochfrequenzfelder durchdringen dann mit nahezu gleicher Feldstärke die gesamte Zelle, woraus eine hohe Belastung der Objekte (Zellen und Partikel) resultiert und sehr hohe Anregungsspannungen erforderlich sind (einige V bis zu einigen 100 V).

(ii) Die Elektroden sind immer noch so groß, daß sich Zellen auf ihnen ablagern können, obwohl das Feld angeschaltet ist, da sie auf der breiteren Elektrode keine Nachbarelektroden mehr spüren, wodurch der angestrebte Effekt zunichte gemacht wird. Dieses Problem entsteht z. B. in der WO 91/11 262 (P & B Sciences Limited), wo zwar ein Elektrodenarray benutzt wird, das kammerförmig (vgl. die dortige Fig. 1B) sein kann, nicht aber

dessen Größe und Abmessung an die zu beeinflussenden Partikel anpaßt. Diese WO befaßt sich vielmehr ausschweifend mit den Größen und Formen von "non-uniform-Magnetfeldern" und deren Einfluß auf chemische Reaktionen zwischen den Zellen.

(iii) Mit den Elektroden in Kontakt gekommene oder direkt von ihnen angezogene Zellen oder Partikel verändern sich auf Grund der Metall-Zelloberflächenreaktion irreversibel.

Hochfrequente Wanderwellen, erzeugt über elektrische Signale, wurden von MELCHER zum Pumpen von Ölen genutzt (MELCHER, J.R., *The physics of fluids*, 9: 1548—1555, 1966). Ende der 80er, Anfang der 90er Jahre konnte dieses Prinzip auch in Mikrokanälen mittels halbleitertechnologisch gefertigter Elektrodenstrukturen umgesetzt werden. Das Prinzip beruhte auf der Stabilisierung eines Temperaturgradienten und der Erzeugung phasenverschobener Raumladungen. Auch hier lag die Elektrodenbreite bei einigen 10 µm (FUHR, G. et al, MEMS 92, Proceedings, 1992).

Daß auch Partikel und Zellen mittels wandernder elektrischer Felder selektiv bewegt werden können, wurde von MASUDA (MASUDA, S., *IEEE Transaction on Industry Applications*, 24, 217—222, 1988) gezeigt und 1991 auf hochfrequente Wanderwellen ausgedehnt (FUHR, G. et al, MEMS 91, Proceedings, 259—264, 1991). Ziel dieser planaren Anordnung war die Bewegung einzelner Zellen in Mikrokanalsystemen mit dem Ziel der Zellseparation, wie sie in WO 91/3850 (Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V.) näher erläutert ist.

Gegenüber diesem Stand der Technik liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Oberfläche in ihrem Adhäsionsverhalten insbesondere für suspendierte Zellen und Makromoleküle elektrisch steuerbar zu verändern.

Das wird mit der technischen Lehre des Anspruches 1 erreicht. Die abhängigen Ansprüche konkretisieren und erweitern den abstrakten — vom Anspruch 1 in seinen tragenden Merkmalen umrissenen — Gedanken der elektrisch steuerbaren Adhäsionswirkung einer dielektrisch abgedeckten Subminiatur-Elektroden-Streifenfläche.

Die erfindungsgemäßen Verwendungen der erwähnten Struktur sind von den Ansprüchen 20 bis 22 erfaßt.

Mittels einer im Subminiaturbereich (unterhalb von 10 µm) strukturierten planaren Oberfläche können die mikroskopischen und submikroskopischen Partikel oder Zellen (im folgenden: "Teilchen") elektrisch gesteuert an der Isolierschicht angelagert oder abgestoßen werden, ohne sie hohen Belastungen auszusetzen, ohne sie chemisch zu verändern und ohne mit dauerhaften nicht ablösbaren Ablagerungen konfrontiert zu werden.

Mit den Elektroden systemen der Erfindung kann mit physiologischen (leitfähigen) und sogar mit hochleitfähigen Lösungen gearbeitet werden. Dieser Umstand erweitert die medizinisch-biologische Anwendung elektrischer Feldtechniken erheblich, und zwar um einen Anwendungsbereich, der bisher für nicht funktionsfähig erachtet wurde.

Der Erfindung liegt dabei die Erkenntnis zugrunde, extrem schmale Elektrodenbänder in sich wiederholender Folge auf eine Oberfläche aufzubringen, die so schmal sind, daß im günstigsten Falle mehrere Elektrodenbahnen dem typischen Durchmesser der Teilchen entsprechen.

Unter Subminiaturbereich versteht die Erfindung einen Bereich, der bei etwa 10 µm beginnt und nach unten unbegrenzt ist, allerdings derzeit durch zur Verfügung stehende Fertigungstechniken auf Bereiche um 500 nm beschränkt blieb. Gleichwohl haben Experimente gezeigt, daß die patentgemäßen Wirkungen umso deutlicher zu Tage treten, als die Abmessungen weiter verringert werden. Besonders relevant ist demnach der Bereich unter 1 µm.

Ein direkter Kontakt der Partikel mit den Elektroden wird durch eine aufgelagerte, insbesondere biokompatible (Anspruch 17), dielektrische Schicht verhindert, deren Materialeigenschaften so gewählt werden, daß ein elektrisches Feld mit einer noch ausreichenden Feldstärke in den oberflächennahen Flüssigkeitsraum ausgekoppelt werden kann. Da die Feldstärke mit dem reziproken Abstand der Elektroden und proportional zur angelegten Spannungsdifferenz zunimmt, ergibt sich erst im gewählten Submikrometerbereich (Anspruch 17) die Möglichkeit mit geringen Amplituden (100 mV bis 1 V) die erforderlichen Feldstärkegradienten auf einer Seite der Partikeln und Zellen zu erzeugen.

Die in die Flüssigkeit eingekoppelten Feldstärkegradienten werden mit schmäler werdenden Elektroden auch schneller mit dem Abstand von der Oberfläche abfallen, da sich die Anteile im oberflächenfernen Flüssigkeitsbereich überlagern und kompensieren. Dieser Umstand vermindert die elektrische und thermische Belastung der Partikeln außerordentlich.

Erfindungsgemäß läßt sich dieser Effekt über die Applizierung wandernder elektrischer Oberflächenwellen, vornehmlich im Hochfrequenzbereich (kHz — MHz) verstärken, so daß unter den oben geschilderten Randbedingungen eine elektrische Steuerung der Adhäsionseigenschaften der Oberfläche erfolgen kann und die Teilchen erst dann in den elektrischen Einflußbereich der Oberfläche gelangen, wenn sie der Oberfläche sehr nahe kommen.

Die aufgebrachten erfindungsgemäßen Schichten koppeln einerseits das wandernde elektrische Feld in geeigneter Weise in den oberflächennahen Flüssigkeitsraum aus und verhindern andererseits elektrolytische Prozesse, so daß sie in physiologischen Lösungen hoher Leitfähigkeit eingesetzt werden können (Anspruch 20).

Die Isolier-Schichten (Merkmalsgruppe b des Anspruches 1) sind solche Schichten, die die wäßrige oder leitfähige Lösung mit den darin suspendierten Teilchen von den Elektroden trennt, demnach "isoliert". Diese Isolierung ist sowohl mechanisch gemeint, sie ist ebenso elektrisch gemeint, es kann auch eine Kombination der beiden vorerwähnten Isoliermöglichkeiten sein. Günstig ist ein hoher Dielektrizitäts-Koeffizient, zwingend erforderlich ist er allerdings nicht.

Bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung werden nachfolgend unter Bezugnahme auf die beiliegenden Figuren näher erläutert.

Fig. 1 und Fig. 3 sind jeweils perspektivische Ansichten der mikrostrukturierten Oberfläche mit elektrisch leitenden Elektrodenstreifen 22, 42, 44 und aufgelagerten Isolier-Schichten 23, 45, 43.

Fig. 2 und Fig. 4 sind Schnittbilder der in Fig. 1 und Fig. 3 dargestellten Strukturen.

Fig. 5 dient der Erläuterung der Kraftwirkung auf ein zelluläres Objekt 54.

Fig. 6 veranschaulicht in zwei Bildern die zellschonende Wirkung von Oberflächenstrukturen im 1 µm-Bereich.

Fig. 7a und Fig. 7b sind Darstellungen, wie mit poten-

tialmäßig gesteuerten Elektroden Säure und Base (auch Anode und Kathode) erzeugbar sind um dem pH-Gradienten von Fig. 7b im µm-Bereich zu stabilisieren.

Fig. 1 und Fig. 2 zeigen eine in ihrem Adhäsionsverhalten (bezüglich Teilchen in Suspension) elektrisch steuerbare planare Oberfläche mit einer Elektrodenstreifenfläche 11. Die Elektroden 22 sind über 4 Zuleitungen 12, 13, 14 und 15 zu Gruppen von jeweils 4 Elektroden zusammengefaßt und periodisch in dieser Gruppenkonfiguration (a, b, c, d ...) ansteuerbar. In gleicher Weise können Gruppen aus jeweils 3 oder auch mehr Elektroden gebildet werden. Auf diese Weise ist es möglich, in ihrer Richtung festlegbare elektrische Wanderwellen zu erzeugen.

Im angegebenen Beispiel wird dies erreicht, indem vier um jeweils ein Viertel in der Phase verschobene periodische Signale an die Zuleitungen 12, 13, 14 und 15 angelegt werden, so daß sich über der Elektroden-Streifenfläche 11 ein mit einer vorgebbaren Geschwindigkeit ausbildendes Wanderfeld erzeugt wird, das die Teilchen in der Suspension schonend bewegt.

Die den Elektroden aufgelagerte Isolier-Schicht 23 koppelt die wandernden Felder dielektrisch in die darüber befindliche Flüssigkeit 24 aus und kann biokompatibel sein.

Die Oberflächenwellen werden umso kräftiger ausgekoppelt, je höher die relative Dielektrizitätskonstante und je dünner die Isolier-Schicht 23 gewählt werden. Typische Dicken für die beschriebenen Anwendungen sind einige 10 nm bis zu einigen Mikrometern ("Sub-Mikrometerbereich"). Die aufgelagerte Schicht kann jedoch auch durch mono-, bi- und multimolekulare Schichten ersetzt oder ergänzt werden. Mit diesen Schichten können die zellspezifischen biokompatiblen Eigenschaften wesentlich unterstützt werden. Als Materialien kommen beispielsweise Polyuretan, Teflon, Metall- und Halbleiteroxide oder -isolatoren (SiO_2 , SiC , Si_3N_4) in Frage. Die molekularen Schichten können Lipide, Detergentien, Polymere oder ähnliches sein.

Über diese Isolier-Schichten können die Oberflächen zusätzlich lateral in ihren Adhäsionseigenschaften strukturiert und prädestiniert werden.

Die Steuerung der Adhäsionseigenschaften erfolgt über das Anlegen der hochfrequenten Signale mit Frequenz, gegenseitigem Phasenbezug und Amplitude. Im Beispiel wandern die elektrischen Oberflächenwellen jeweils in eine Richtung. Durch veränderte Beschaltung der Elektroden über die Zuführungen 12, 13, 14 und 15 können gegenläufige, stehende und alternierende Wellen erzielt werden. Die so gesteuerte Einheit kann auf feste oder flexible Substrate 21 (mit der Oberfläche 16) makroskopisch flächenbedeckend aufgebracht werden.

Diese Strukturen können auch in aufgerollter Form die Wände von Schläuchen oder anderen Reaktionsräumen (treatment cells) bilden.

Die beschriebenen Strukturen werden mit bekannten Herstellungstechniken der Halbleitertechnologie, z. B. in Elektronenstrahl-Lithographie und bekannten Abscheide- und Ätzverfahren erzeugt.

Fig. 3 und Fig. 4 zeigen eine Oberflächenstruktur bei der zwei zueinander dielektrisch isolierte Elektrodenstreifenflächen 42, 44 um 90° gedreht angeordnet sind. Die gesamten Elektrodenstreifen sind mit Isolier-Deckschichten 31, 32, 45 passiviert, über die die wandernden Oberflächenwellen beider Elektrodenebenen in die Flüssigkeit ausgekoppelt werden können. Je nach Anwendungszweck können die Einzelelektroden entweder in Gruppen zusammengefaßt und miteinander ver-

knüpft bzw. einzeln angeschlossen sein. Der Anschluß erfolgt über Zuführungen 33, 34, die zu den Elektrodenstreifen oder -gruppen führen.

Der Verlauf der Elektroden muß nicht gerade sein, sondern kann in gebogenen, gezackten, mäanderförmigen oder spiraligen Formen auf der Oberfläche 41 verlaufen. Damit lassen sich zusätzlich zu den Adhäsionseigenschaften über dem Elektrodenareal befindliche Teilchen sammeln und an bestimmten Orten des Oberflächenarrays ablegen bzw. von diesem entfernen. Muster können gesteuert erzeugt werden.

Fig. 5 zeigt die schematischen Größenverhältnisse, wie sie bei der Verwendung tierischer Zellsuspensionen 56 mit Zellgrößen 54 von einigen Mikrometern aufreten und stellt den günstigsten Fall für physiologisch stark leitfähige Zellsuspensionen dar. Es ist ersichtlich, daß die submikrometerbreiten Elektroden 52 notwendig sind, um den Einfluß der beschriebenen Oberflächenstrukturen auf den oberflächennahen Raum 55 zu beschränken. Dadurch ist die belastungsarme Beeinflussung des Zell- und Partikel-Adhäsionsverhaltens gegeben.

Es ist davon auszugehen, daß der Oberflächen-Wanderwelleneinfluß in Lösung nur 2 bis 5 Elektrodenbreiten reicht. Damit ist ein nach der Partikelgröße unterschiedlicher Strukturierungsgrad definiert.

Jedes der gezeigten Ausführungsbeispiele kann geometrisch variiert und in Hybridstrukturen eingeordnet werden. Ebenfalls kann die erfindungsgemäße Oberflächenstruktur auch zur Freihaltung von Mikroelementen genutzt werden, die als Sensor eingesetzt werden.

Die Fig. 6 veranschaulicht die Wirkung, die mit den zuvor erläuterten Subminiatur-Strukturen gegenüber einer Zelle in der Größenordnung von einigen 10 µm erhalten wird. Während große Elektroden, die einen Abstand von Mitte zu Mitte in der Größenordnung von 30 µm haben, die Zelle stark großflächig mit positiven und negativen Influenzladungen belasten, so daß in der Zelle ein erhebliches Potentialgefälle entsteht, wird dies mit den im rechten Halbbild gezeigten Subminiatur-Elektroden nicht mehr geschehen, da sich hier die unterschiedlichen Ladungen an der Oberfläche der Zelle mit einer Periode wiederholen, die der Periode der Subminiatur-Elektrodenstreifen etwa entspricht, so daß nur geringes Potentialgefälle entsteht und sich ein gleichförmig alternierendes Spannungsgefälle an der Oberfläche der Zelle aufbaut. Dieses ist für die Zelle besonders schonend und belastet sie nur wenig, während die von den schmalen Elektrodenstreifen auf die Zelle aufgebrachte Kraft gleichwohl erheblich ist.

Mit dieser Wirkung und den Strukturen gemäß den Fig. 1, 3 und 5 werden also schonende Feldkraft-Abschirmungen, sogenannte "Field Force Shields" in begrenztem Bereich oberhalb der Subminiatur-Elektrodenstruktur erreicht.

Ein Beispiel für Dimensionierung und Werkstoffe, mit dem beispielsweise die Fig. 5 implementiert wurde, ist folgendermaßen:

Gold-Elektrodenstreifen 52 haben eine Breite von 500 nm. Die Lücke zwischen den Elektrodenstreifen 52a, 52b, 52c, 52d beträgt jeweils 500 nm. Die Elektrodenhöhe ist — abweichend von der rechteckigen Struktur der Fig. 5 — etwa auch 500 nm. Die Elektrodenstreifen-Struktur wurde mit Elektronenstrahl-Lithographie erzeugt. Das Substrat 51 ist Silizium. Die Abdeckschicht 53 ist aus Glas. Ebenfalls aus Glas ist der Zwischenraum zwischen jeweils zwei Elektroden-Streifen. Das eingesetzte Feld (die eingesetzte Spannung) hat eine Fre-

quenz von 1 MHz und eine Spannung von 1,5 V_{pp}. Die verwendete Erythrozyten-Suspension hat eine Leitfähigkeit von 1,2 S/m. Auch nach mehr als einer Stunde blieb die Oberflächenstruktur des beschriebenen Beispiels ohne jede Ablagerung von Erythrozyten.

Das Beispiel und die Darstellung der verschiedenen Subminiatur-Strukturen zeigt die Möglichkeit auf, daß biokompatible Oberflächen geschaffen werden können, bei denen verhindert werden kann, daß sich die Teilchen ablagern, so daß Thrombosen vermieden werden können. Daneben bietet sich die Anwendungsmöglichkeit der Sensorik, bei der verhindert werden kann, daß sich Partikel auf den Sensorflächen ablagern, womit Sensoren entstehen, die eine hohe Lebensdauer haben.

Weitere Anwendungen der beschriebenen Strukturen sind die Implantationstechnik und der Aufbau von Optiken.

Nicht unerwähnt bleiben soll die anhand der Fig. 7a und 7b erläuterte Anwendungsmöglichkeit des im µm-Bereich stabilisierten pH-Gradienten. Mit ihm bietet sich die Möglichkeit der Sichtbarmachung von Elektrodendefekten, mit ihm können chemische Mikro-Reaktionssysteme aufgebaut werden, mit ihm können pharmakologische Testsysteme entstehen, schließlich können biologische/medizinische Zellkulturen erforscht werden.

Die Elektrodenstruktur gemäß der Fig. 7a erlaubt die potentialmäßige Steuerung und die Erzeugung von Säure und Base auch Kathode und Anode. Dies gelingt allein mit der elektrischen Ansteuerung der im µm-Bereich geschaffenen Elektroden-Struktur. Die Einzel-elektroden werden asymmetrisch mit geringen Spannungen im Bereich zwischen 1 V bis 2 V gepulst. Abhängig von dem Elektrodenabstand (Fig. 7b) entstehen unterschiedliche pH-Werte, mit denen ein Gradient oberhalb der Elektroden-Struktur geschaffen werden kann. Der pH-Gradient kann über einen pH-abhängigen Fluoreszenzmarker sichtbar gemacht werden.

Patentansprüche

1. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur auf einem Substrat (21, 41, 51) zur Verwendung mit einer wäßrigen oder leitfähigen Lösung und darin suspendierten mikroskopischen und submikroskopischen Partikeln oder Zellen (Teilchen), dadurch gekennzeichnet,

(a) daß in Gruppen ansteuerbare Elektroden (52; 22; 42, 44) mit Breite und Abstand im Subminiaturbereich mit zueinander phasenverschobenen oder gepulsten hochfrequenten periodischen Signalen beaufschlagt (12 bis 15; 34, 33) werden;

(b) die daraus resultierenden wandernden und/oder stehenden elektrischen Oberflächenwellen über die Elektroden bedeckenden Isolierschichten (23; 53; 43, 45) in die oberflächennahe wäßrige oder leitfähige Lösung ausgekoppelt werden.

2. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die über jeweils mindestens drei Elektroden (22a, 22b, 22c, 22d) erzeugten wandernden elektrischen Oberflächenwellen in ihrer Wanderrichtung periodisch umgeschaltet werden und/oder aufeinander zu bzw. voneinander weg laufen.

3. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

die über jeweils mindestens drei Elektroden (22a, 22b, 22c) erzeugten wandernden elektrischen Oberflächenwellen unterschiedliche Wandergeschwindigkeiten dadurch besitzen, daß die Elektroden (22; 42, 44; 52) der Gruppen mit in der Frequenz verschiedenen periodischen Signalen angesteuert werden.

4. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandergeschwindigkeit der elektrischen Oberflächenwellen sich periodisch ändert und/oder stehende Wellen erzeugt werden.

5. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die den Elektroden aufgelagerten Isolier-Schichten (23; 43, 45; 53) verlustbehaftete Dielektrika sind, die die Elektroden zumindest teilweise bedecken.

6. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die den Elektroden aufgelagerten Isolier-Schichten aus mehreren Lagen bestehen und/oder mikrostrukturiert sind.

7. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen den Elektrodenstreifen ein anderes dielektrisches Material streifen- oder domänenartig angeordnet ist.

8. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektroden streifenförmig angeordnet sind und im Vergleich zur Elektrodenbreite makroskopische Flächen bedecken.

9. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß, zueinander isoliert (43), mehrere solche Elektrodenareale (42, 44) übereinander angeordnet sind.

10. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektrodenstreifen senkrecht zur Oberfläche gewellt oder gefaltet sind.

11. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächenstrukturen mit halbleitertechnologischen Methoden auf Substraten (21, 41, 51), wie Silizium, Glas, Plastik, Keramik oder flexiblem Folien-Material, strukturiert ist.

12. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß durch Aussteuerung einzelner Elektroden (22a, 22b, 22c, 22d; 42a, 42b ...; 44a, 44b ...; 52a, 52b ...) oder Elektrodengruppen in lokal begrenzten Bereichen Adhäsionsmuster mit einem Auflösungsraster der doppelten Elektrodenbreite erzeugt werden.

13. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens teilweise Rohre, Test- oder Reaktionsräume, Schläuche, Kanäle, sensoroberflächen, Implantatoberflächen und Lagergefäße auskleiden.

14. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach einer der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Kanäle oder Poren oder sonstige Verbindungen, die die angrenzenden Volumenphasen hydrodynamisch, osmotisch oder elektrisch zueinander in Kontakt bringen, in regelmäßiger oder

unregelmäßiger Anordnung durchbrochen ist.

15. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach einer der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektroden durch elektronische Bauelemente, wie Transistoren oder Dioden, partiell oder vollständig ersetzt oder angesteuert sind.

16. Adhäsionssteuerbare Oberflächenstruktur nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch, Signale im Voltbereich (0,5 V bis 1,5 V).

17. Oberflächenstruktur nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Isolier-Schicht (23; 43, 45; 53)

(a) eine Dicke (d) im Sub-Mikrometerbereich (von molekularer Dicke bis μm -Dicke) aufweist; und/oder

(b) biokompatibel ist.

18. Oberflächenstruktur nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die dielektrische Schicht (23; 43, 45) aus einem in der Halbleitertechnik verwendeten Werkstoff gebildet wird, insbesondere aus SiO_2 , SiC, Si_3N_4 , Bariumtitanat, Tantaloxyd oder einem Abdecklack.

19. Oberflächenstruktur nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Subminiaturbereich sich von etwa $10\ \mu\text{m}$ abwärts erstreckt.

20. Verwendung einer Oberflächenstruktur nach einem der vorhergehenden Ansprüche für/in eine(r) physiologische(n) Lösung hoher Leitfähigkeit, insbesondere Nährlösung.

21. Verwendung einer Oberflächenstruktur nach einem der Ansprüche 1 bis 19 als Biosensor hoher Lebensdauer.

22. Verwendung einer Oberflächenstruktur nach einem der Ansprüche 1 bis 19 als Biosensor zur Stabilisierung von pH-Gradienten in wäßrigen oder leitfähigen Lösungen.

23. Oberflächenstruktur nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Isolier-Schicht (23; 43, 45)

(a) eine mechanische Trennschicht, eine elektrische Isolierschicht oder eine Kombination davon ist; und/oder

(b) eine dielektrische Schicht mit insbesondere hohem Dielektrizitäts-Koeffizienten ist.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

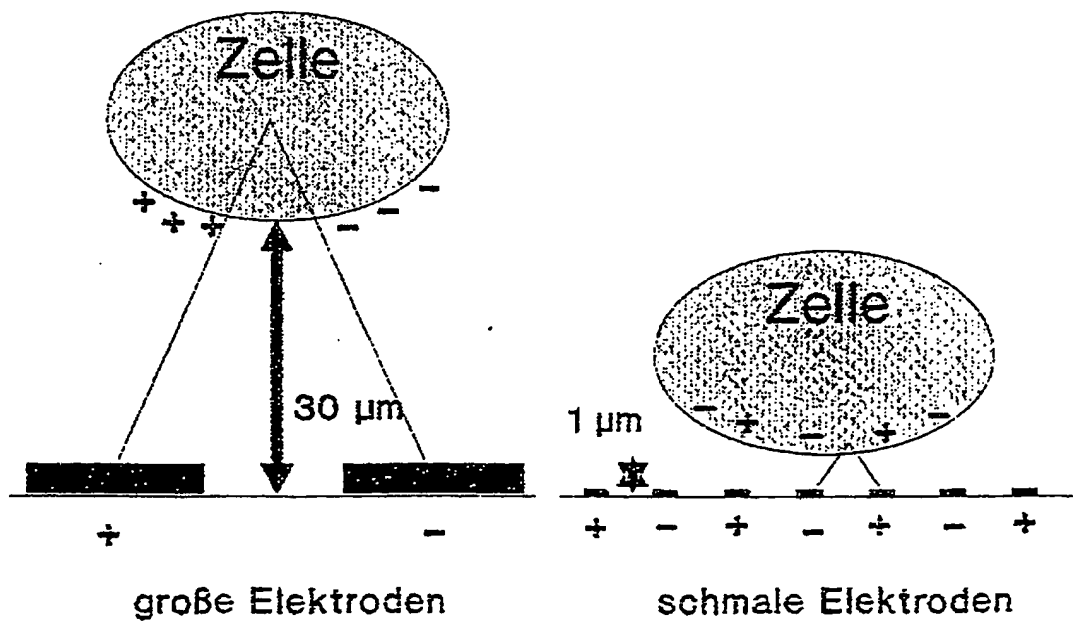
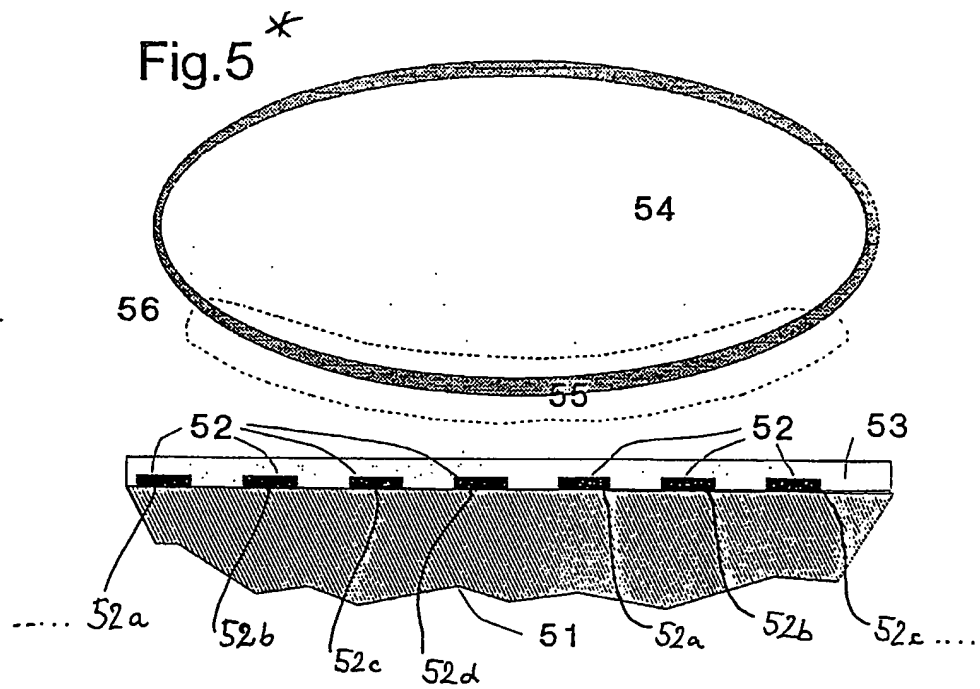


Fig.6

Fig.1

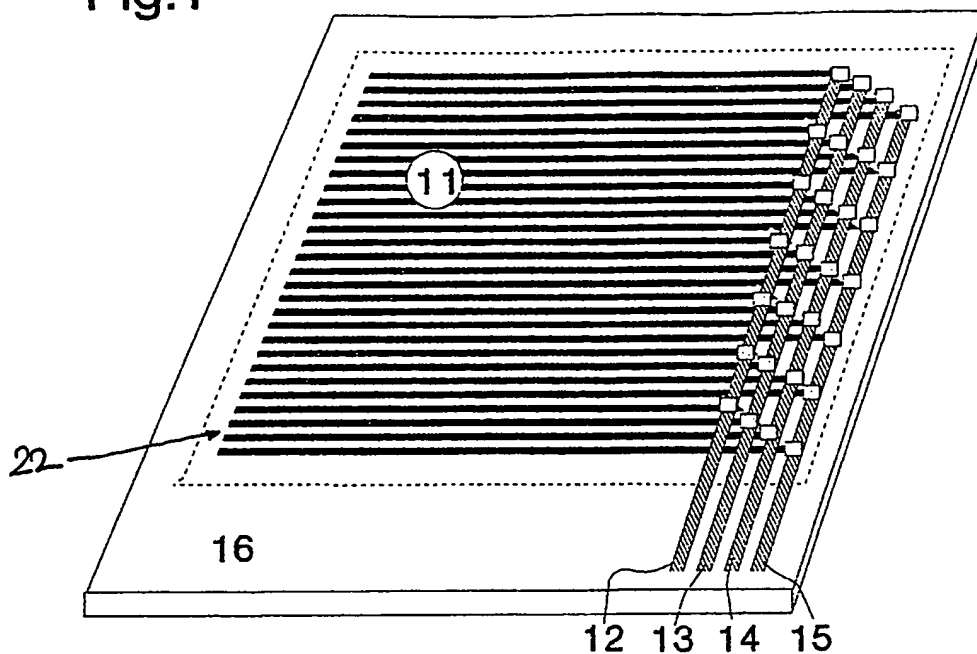


Fig.2

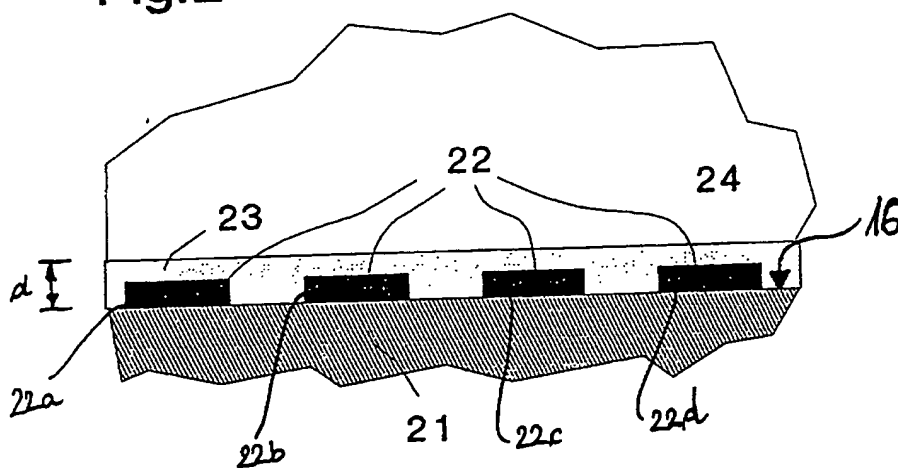


Fig.3

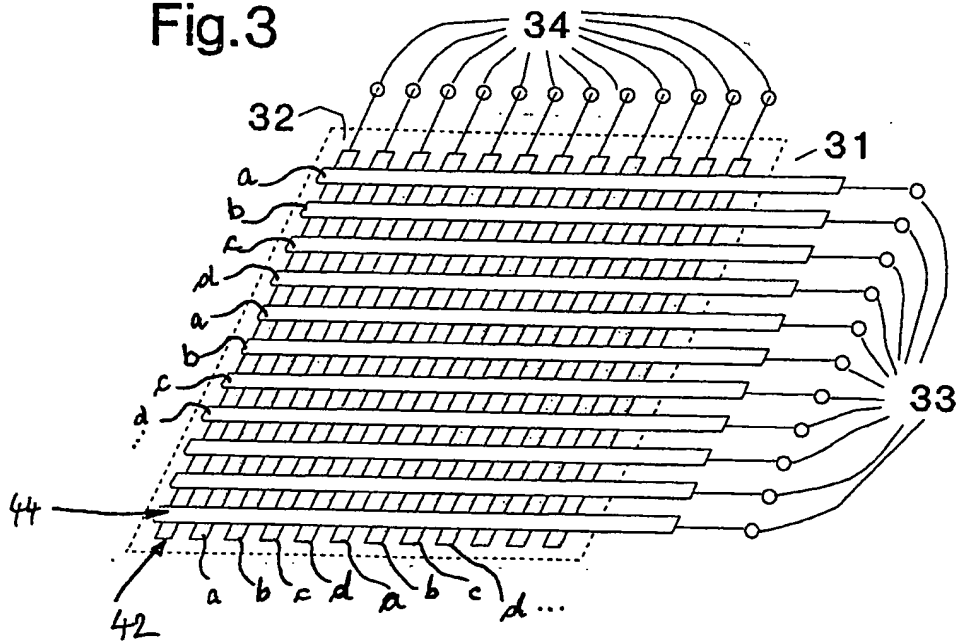
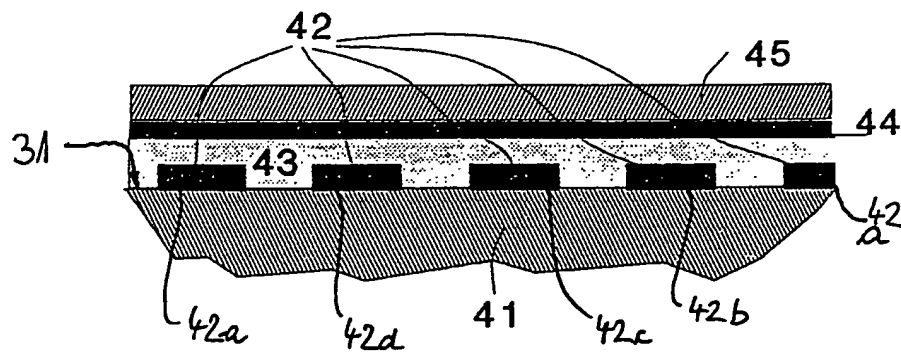


Fig.4



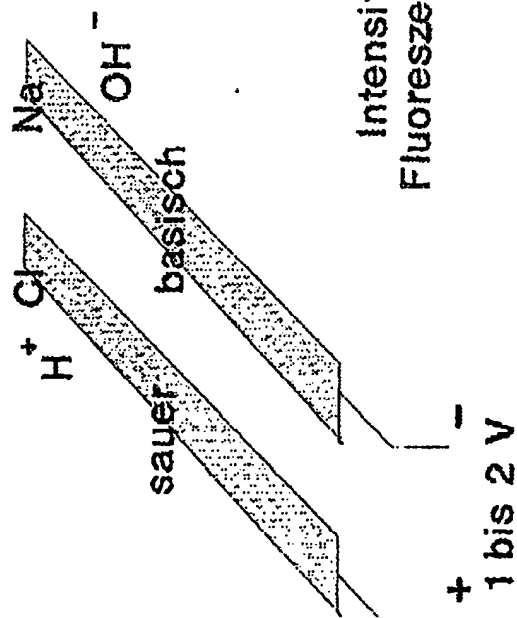
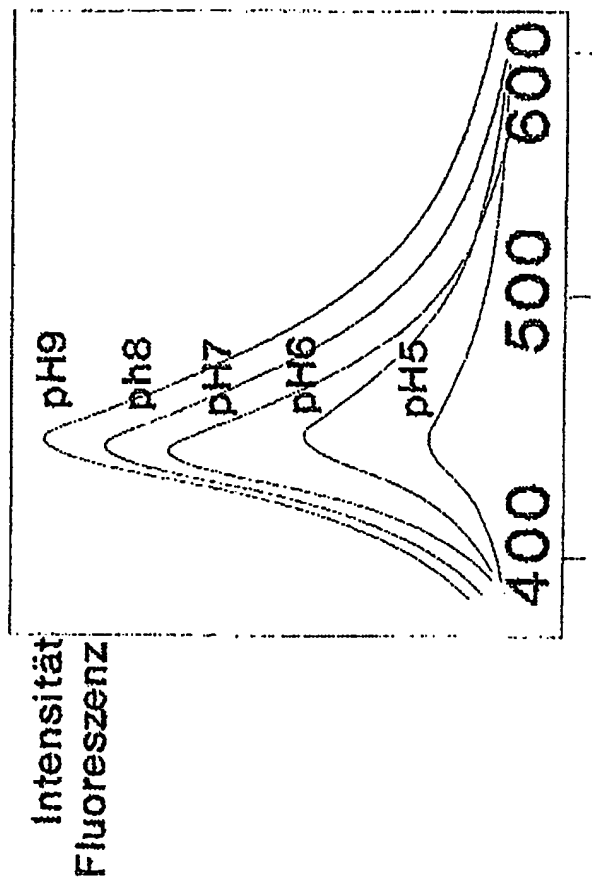


Fig. 7a

Fig. 7b



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKewed/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.